

遺伝的不安定性のある癌における発癌の標的遺伝子の研究

著者	欧 ?紅
号	1496
発行年	1998
URL	http://hdl.handle.net/10097/21627

論文内容要旨

マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) に代表される遺伝的不安定性は、各種臓器の発癌において重要な働きをしている。MSI の原因としては、DNA ミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 機構の異常が考えられている。MMR 機構の異常により、DNA 複製時のエラー (replication error : RER) が修復されず、繰り返し配列を含む遺伝子領域に異常を生じやすくなる。MSI は、PCR 法によりマイクロサテライトマーカを増幅して異常バンドを検出することにより容易に知ることができる。発癌に関与する遺伝子に繰り返し配列が存在すれば、発癌過程における標的遺伝子となる事が予想される。本研究は、MMR 機構に異常がある場合に、発癌の標的となる癌関連遺伝子を明らかにするために行った。

まず、種々の癌において MSI を調べたところ、胃癌、大腸癌、子宮内膜癌、膵癌において高頻度であった (胃癌 : 19%, 16/84 例 ; 大腸癌 : 19%, 22/118 例 ; 子宮内膜癌 : 26%, 26/100 例 ; 膵癌 : 15%, 9/60 例)。さらに、癌関連遺伝子の候補のうち繰り返し配列を含むものについて、いくつか異常を調べてみた。

TGF β RII (transforming growth factor β receptor type II) 遺伝子, *IGFIIR* (insulin-like growth factor II receptor) 遺伝子, *BAX* (bcl-2 associated X protein) 遺伝子, *ICE* (interleukin-1 β converting enzyme) 遺伝子の繰り返し配列における異常を MSI 陽性の胃癌、大腸癌、子宮内膜癌、膵癌において検索したところ、*TGF β RII* 遺伝子では、アデニン 10 個の繰り返しの異常が、胃癌では 56% (9/16 例)、大腸癌では 67% (12/22 例) において高頻度に検出されたのに対し、子宮内膜癌 (0/26 例)、膵癌 (0/9 例) ではまったく見られなかった。また、*IGFIIR* 遺伝子と *BAX* 遺伝子の異常は胃癌、大腸癌、子宮内膜癌において見られたが膵癌では全く見られなかった。*IGFIIR* 遺伝子のグアニン 8 個の繰り返し配列では胃癌で 25% (4/16 例)、大腸癌で 5% (1/22 例)、子宮内膜癌で 15% (4/26 例) で、*BAX* 遺伝子のグアニン 8 個の繰り返し配列では胃癌で 31% (5/16 例)、大腸癌で 41% (9/22 例)、子宮内膜癌で 12% (3/26 例) の異常を検出したが、膵癌ではいずれの遺伝子にも異常は検出されなかった。また、*ICE* ではアデニン 8 個の繰り返し配列があるが、この遺伝子の異常はいずれの癌でも検出されなかった。

本研究の結果より、MSI 陽性の場合では、*TGF β* の細胞増殖抑制のシグナルを伝える上で必須の受容体である *TGF β RII*, *IGFII* の増殖促進を抑制し *TGF β* の作用を促進する *IGFIIR*, アポトーシスを促進するうえで重要な *BAX* が遺伝子異常の標的となり、正常な機能を果たせなくなることにより、発癌に至ったと考えられた。臓器により突然変異を検出した遺伝子の種類に違いがあることは、細胞内でのそれぞれの遺伝子産物の役割の違いを示唆しており、興味深い。ま

た、膀胱癌ではこれらの遺伝子に異常は全くみられず、他の標的遺伝子の異常が関与しているのか、あるいは未知のメカニズムが重要な働きをしているものと考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

近年のがん研究により、発がんには大別して2種類の遺伝子異常が関与していることが明らかとなってきた。一方はゲートキーパーと呼ばれるグループに属し、直接、細胞の分化・増殖に関わるタンパクをコードしている遺伝子群である。他方はケアテイカーと呼ばれ、遺伝情報が正しく伝わるために重要な働きをするタンパク群をコードしている遺伝子群である。この中でもDNA ミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子群は、HNPCC や多重癌発症において非常に重要であることが明らかとなってきた。MMR 機構に異常があると、マイクロサテライト領域の不安定性 (microsatellite instability : MSI) が見られる。MSI+の場合、発がんの鍵となるゲートキーパー遺伝子が何であるのかを明らかにすることは、発がん機構を理解するために重要である。本研究では、この点に焦点を絞り、多数のがんを用いて検討を加えた。初めに、各種がんにおけるMSI+の頻度を調べ、胃癌、大腸癌、子宮内膜癌、膵癌において高頻度にMSIが見られることを明らかにした。引き続き、これら4種の癌において、ゲートキーパー遺伝子の候補のうち、タンパクコード領域に繰り返し配列を持つ遺伝子 (*TGF β RII* 遺伝子のアデニン10個の繰り返し、*IGFIR* 遺伝子と *BAX* 遺伝子のグアニン8個の繰り返し、*ICE* 遺伝子のアデニン8個の繰り返し配列) の異常を検索し、非常に興味深い事実を明らかにした。MSI+のがんにおいて、*TGF β RII* 遺伝子では、胃癌と大腸癌において高頻度に変異を検出したのに対し、子宮内膜癌と膵癌では全く異常が検出されず、また、*IGFIR* 遺伝子と *BAX* 遺伝子では胃癌、大腸癌、子宮内膜癌において変異を検出した。*ICE* 遺伝子ではいずれの癌においても異常は検出されず、また、膵癌ではいずれの遺伝子にも変異は検出されなかった。本研究の結果、MSI+の胃癌、大腸癌、子宮内膜癌では、細胞の増殖を負に調節する働きのある *TGF β RII*、*IGFIR* とアポトーシスを促進する *BAX* 遺伝子が発がんにおける標的遺伝子となっているものと考えられた。臓器の違いにより、突然変異が検出された遺伝子の種類に違いがあることは興味深い。特に膵癌では、これらの遺伝子異常は全くみられず、他の標的遺伝子の異常、或いはこれ以外の何らかの異常が重要な働きをしていると考えられた。本研究の解析は極めて広範であり、その結果の多くの部分は新規性を有しており、信頼度も高い。以上より、本研究は学位論文に充分値するものとする。